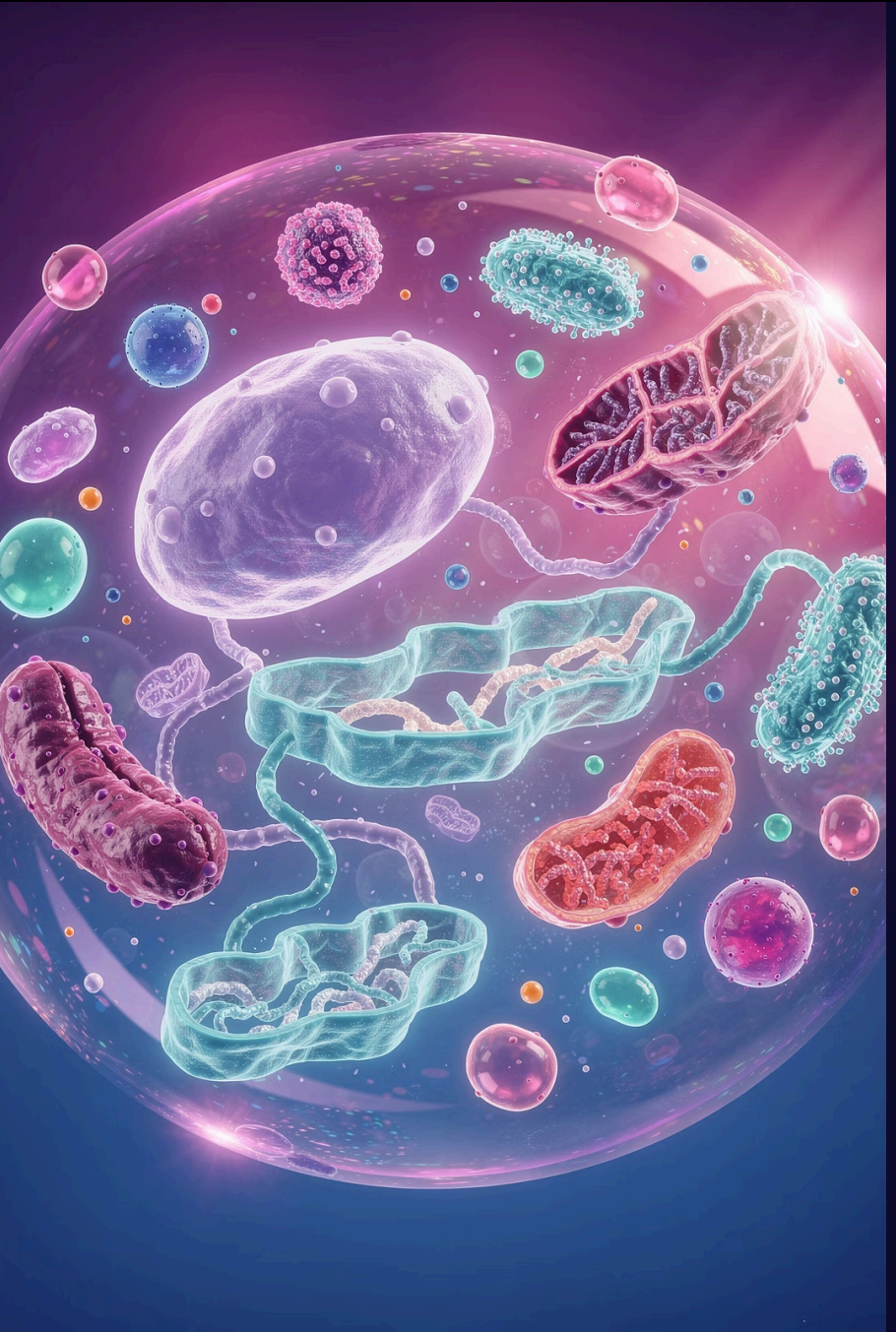


Hücrenin İktisat Sanatı: Lizozom ve Peroksizom Merkezli Geri Dönüşüm ve Kalite Kontrol Sistemleri

Ders Sunumu

Teradigma

Hücre İçi Yönetim: Neden Bu İki Organel?

Hücrenin devamlılığı, sürekli işleyen bir inşa, bakım, onarım ve atık yönetimi döngüsüne bağlıdır.

Merkezdeki İki Organel

Lizozom ve peroksizom, bu döngünün merkezinde yer alır

İktisat Prensibi

Her ikisi de israfı önleyen bir iktisat prensibiyle işleyecek şekilde kurulmuştur

Hassas Tertip

Yapıları, görevleri ve mekanizmalar son derece hassas bir tertip sergiler

Lizozom: Genel Yapı

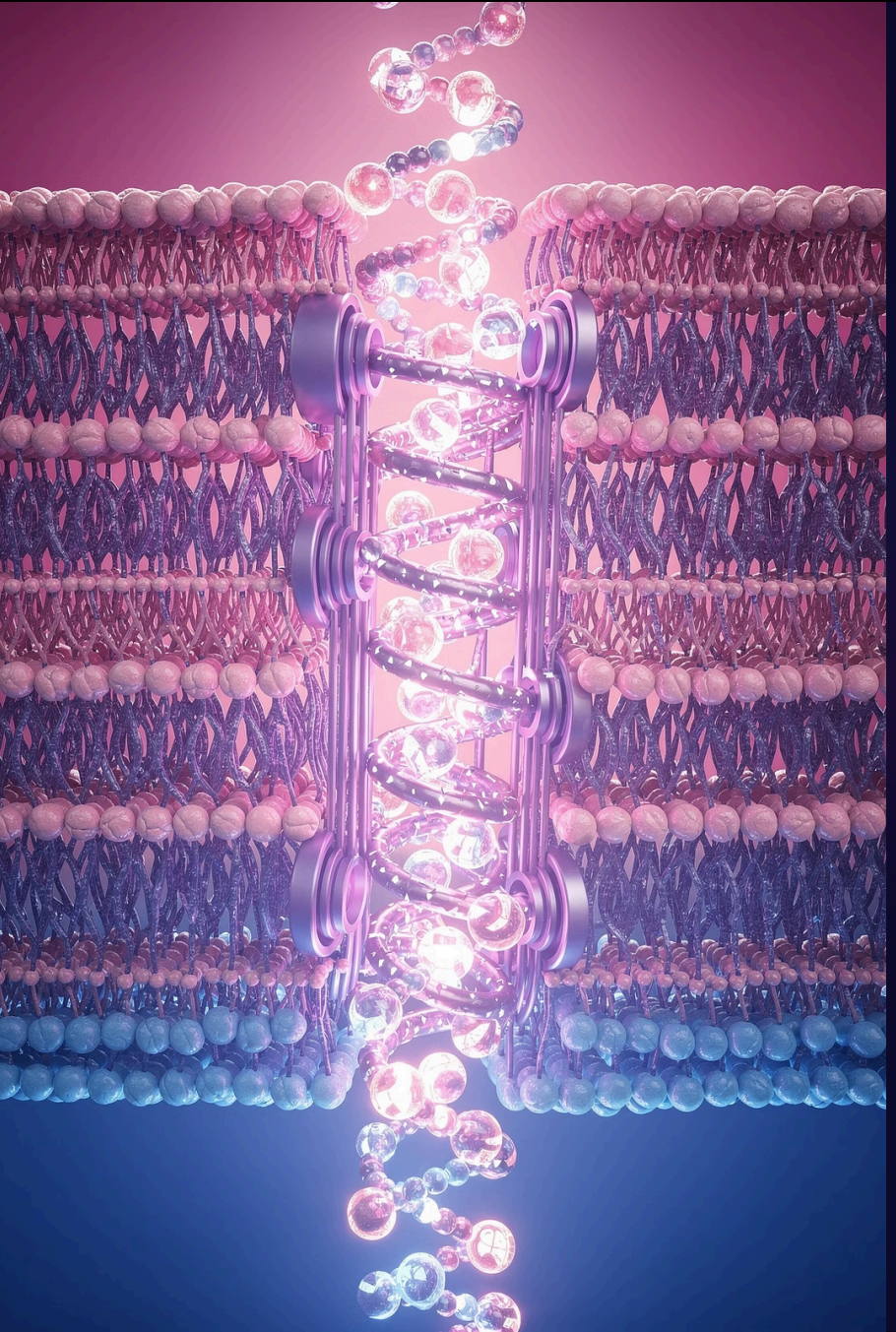
Lizozomlar, ökaryotik hücrelerin sitoplazmasında, tek katlı bir zarla çevrili, küresel ve heterojen görünümlü organellerdir.

Enzimatik Kapasite

Lümen, yaklaşık **60 farklı türde hidrolitik enzim** içerir: proteaz, lipaz, nükleaz, glikozidaz ve daha fazlası

Sindirim Programı

Bu enzimler proteinleri, lipitleri, nükleik asitleri ve karbonhidratları temel yapı taşlarına ayrıştıracak şekilde programlanmıştır



Asidik Ortamın Muhafazası: V-ATPaz Pompası

pH Farkı

Lizozomal hidrolazların etkin işleyişi için lümenin **pH ≈ 4.5–5.0** aralığında tutulması zorunludur; sitozolün pH'ı ise yaklaşık **7.2**'dir.

V-Sınıfı H^+-ATPaz Pompası

Bu asidik ortam, lizozom zarına yerleştirilmiş **V-sınıfı H^+-ATPaz** pompası aracılığıyla enerji harcanarak sağlanır.

Pompanın sürekli çalışması, sitozolden lümene proton (H^+) aktarımını kesintisiz sürdürür.

Asidik pH'ın Çift Yönlü Koruma İşlevi

Yalnızca asidik ortamda etkinleşecek şekilde kurulmuş hidrolazlar, bu tasarımla iki yönlü bir güvenlik sağlar:

Dışarıya Karşı Koruma

Olası bir zar sızıntısında enzimler, sitozolün nötr pH'ında hemen inaktif hale gelir; hücreye yaygın zarar önlenir

İçeride Optimizasyon

Asidik lümen, sindirim reaksiyonlarının en verimli biçimde yürütüleceği optimize bir mikro-çevre oluşturur

> Bu, iç koşulları aktif olarak düzenlenen, basit bir kesecikten ziyade hassas bir reaktör düzeneğidir.

Zar Bütünlüğünün Korunması: Glikokaliks Kalkanı

Lizozomun kendi zarını barındırdığı enzimlerle parçalamaması, özgün bir mekanizmayla sağlanır.

- Zar proteinleri **LAMP-1** ve **LAMP-2**, lümene bakan yüzleri yoğun karbonhidrat zincirleriyle kaplanmış olarak kurulmuştur
- Bu karbonhidrat örtüsü, **glikokaliks** adı verilen koruyucu bir tabaka oluşturur
- Glikokaliks, hidrolazların zar proteinlerine ve lipitlerine fiziksel erişimini engelleyen bir kalkan işlevi görür

Kendi Yıkım Ajanlarına Karşı Kendi Kalkanı

Kendi yıkıcı enzimlerini barındıran bir yapının, bu enzimlere karşı yine kendi ürettiği moleküllerle korunması derin bir soru doğurur.

Eş Zamanlı Üretim

Hem sindirim enzimlerinin (hidrolazlar) hem de bunlara dayanıklı zar proteinlerinin (glikoproteinler) eş zamanlı ve bütünleşik biçimde üretilmiş olması bir plana işaret eder

Kendiliğinden Oluşum İmkânsızlığı

Cansız amino asit ve lipit moleküllerinin, bu tür bir eş zamanlı ve karşılıklı koruma planına kendiliğinden ulaşması mümkün değildir

Enzim Hedeflenmesi: Mannoz-6-Fosfat Posta Kodu

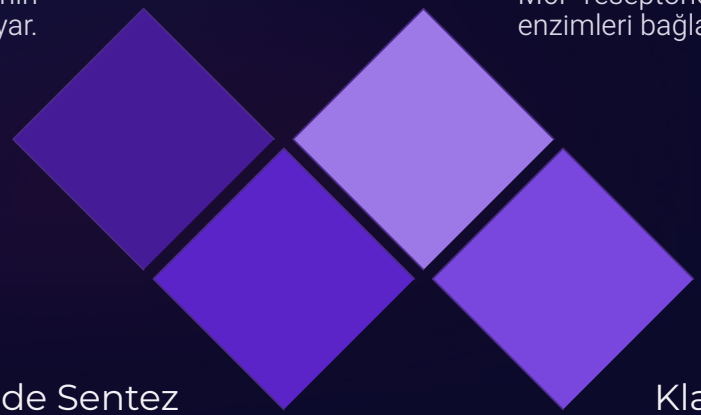
Lizozomal hidrolazlar, granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenir; ardından Golgi aygıtında hassas bir adresleme sürecinden geçirilir.

Cis-Golgi M6P Ekleme

N-asetilglukozamin fosfotransferaz M6P koyar.

Trans-Golgi Reseptör Tanıma

M6P reseptörleri etiketlenmiş enzimleri bağlar.



GER'de Sentez

Granüllü ER'de lizozomal enzimlerin üretimi.

Klatrin Veziküllü Taşıma

Klatrin kaplı veziküllerle lizozoma teslim.

Golgi'nin *cis* bölümünde, **N-asetilglukozamin fosfotransferaz** enzimi lizozomal enzimlere özgü **Mannoz-6-Fosfat (M6P)** etiketi ekler. Golgi'nin *trans* bölümündeki M6P reseptörleri bu etiketi tanır, enzimi seçici olarak bağlar. Klatrin kaplı veziküller içine paketlenen reseptör-enzim kompleksi, endozomal/lizozomal yolağa yönlendirilir.

M6P Sistemi: Moleküler Düzeyde Lojistik

Tek Etiketin Gücü

Yüzlerce farklı proteinin sentezlendiği bir ortamda yalnızca lizozoma ait olanların hatasız ayrıştırılması, küçük bir kimyasal modifikasyonla sağlanır.

Bir proteindeki tek fosfatlanmış şeker grubu (M6P), o proteinin nihai kaderini belirler.

Bu, bilgi taşıyan bir etiketin kurulmuş bir dağıtım ağını harekete geçirmesi anlamına gelir.

> Cansız bir molekülün "doğru adrese gitmesi", o adresin, etiketin ve tanıma mekanizmasının bütünleşik biçimde tasarlanmış olmasını gerektirir.

Peroksizom: Yapı ve Köken

Peroksizomlar da tek katlı zarla çevrili, küçük ve genellikle küresel organellerdir; ancak lizozomlardan köken bakımından ayrılırlar.

Endomembran Dışı

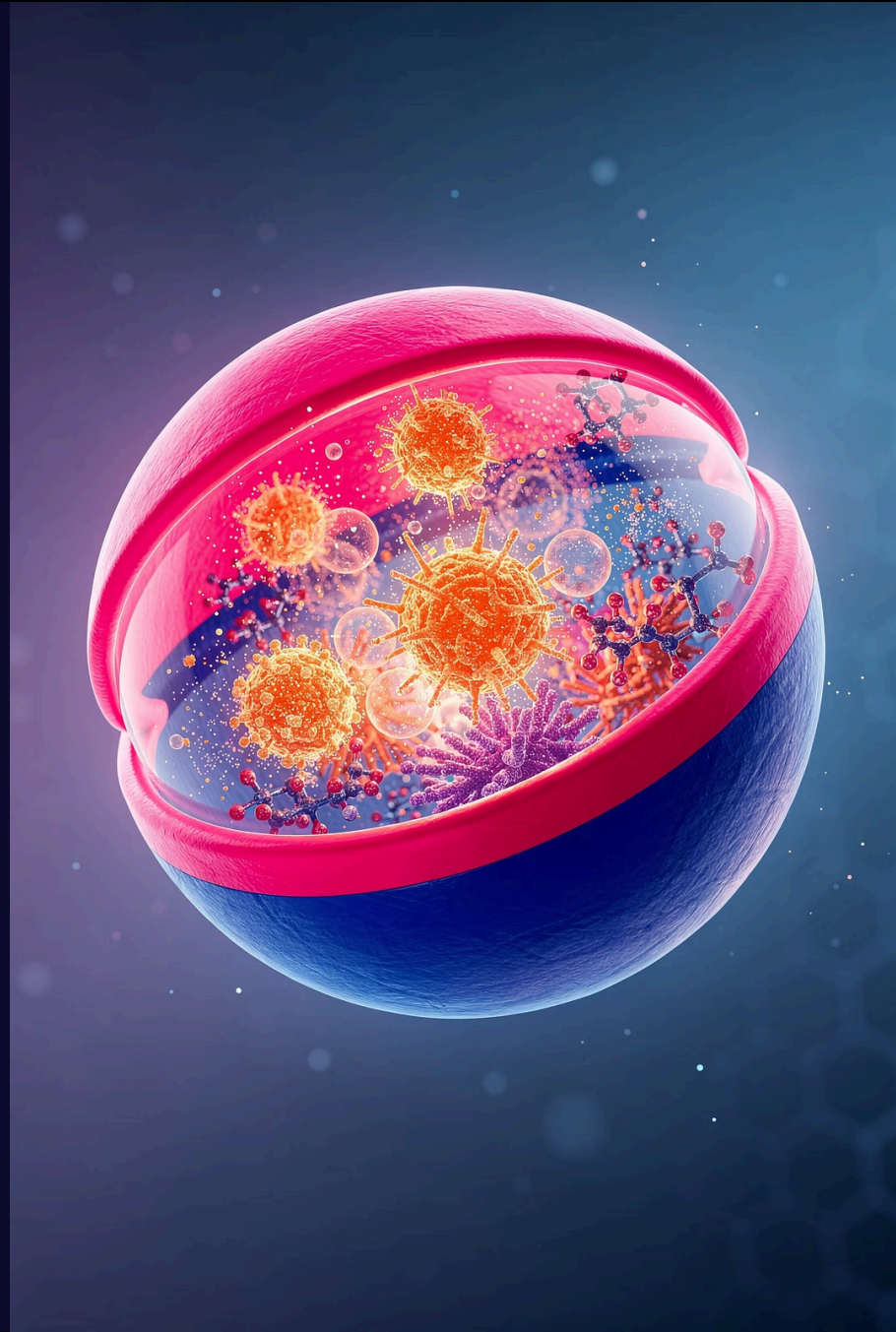
Endomembran sisteminin (GER–Golgi yolu) bir parçası **değillerdir**

Çift Köken

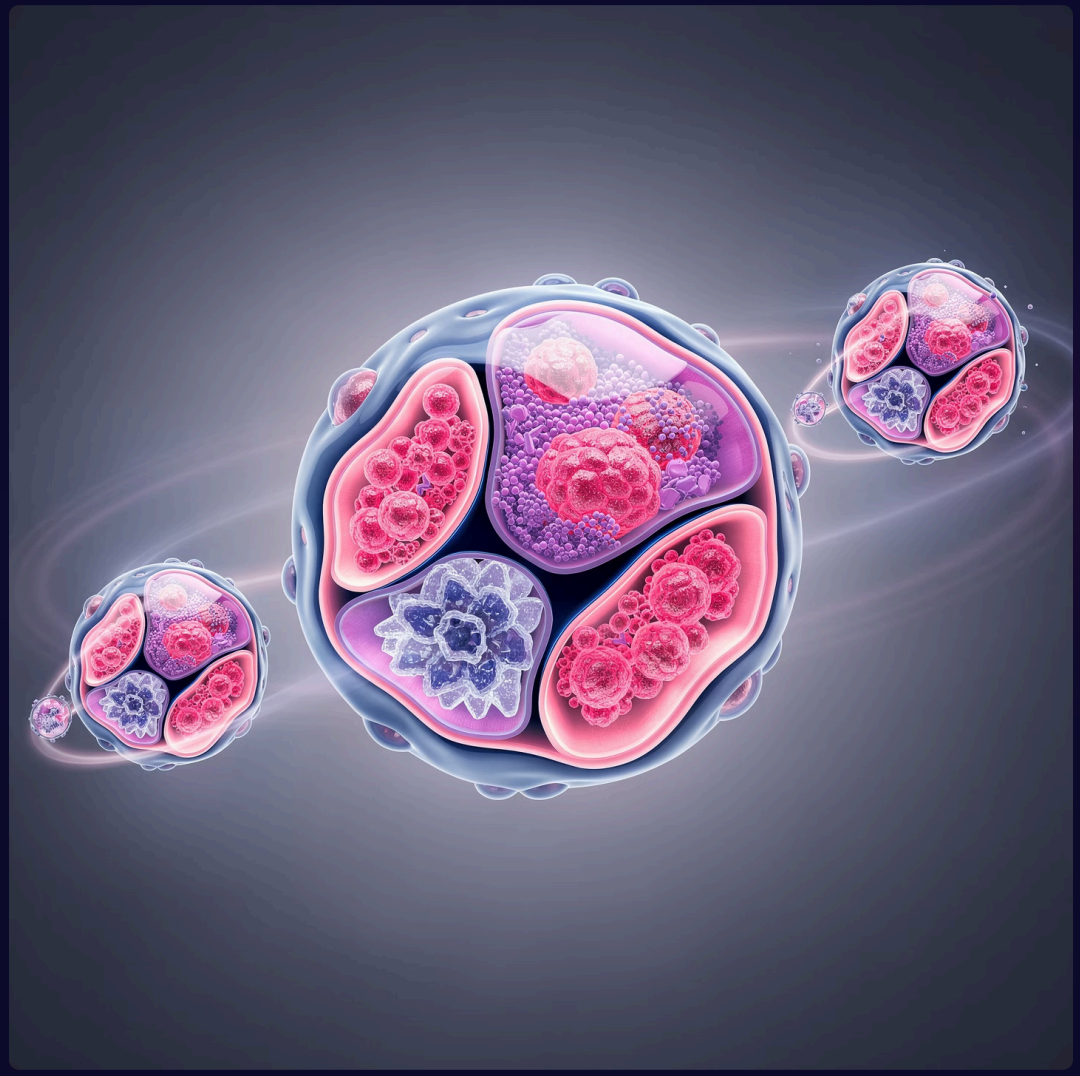
Endoplazmik retikulumdan köken alabilir ve önceden var olanların bölünmesiyle de çoğalabilirler

Bölünme Benzerliği

Bu bölünme biçimi, mitokondri ve kloroplastlarınkine benzerlik gösterir



Peroksizomun Adaptasyon Kapasitesi



Peroksizomların içerdikleri enzimler, hücre tipine ve o anki metabolik duruma göre büyük farklılıklar gösterebilir.

Maya Hücresi Örneği

Maya hücrelerinde büyüme ortamına (şeker, metanol veya yağ asitleri) göre peroksizomların boyutu ve enzim içeriği değişir

Dinamik Düzenleme

Bu, değişen metabolik koşullara dinamik olarak yanıt verebilen esnek bir düzenlemeye işaret eder

Peroksizomun Birinci Görevi: VLCFA β-Oksidasyonu

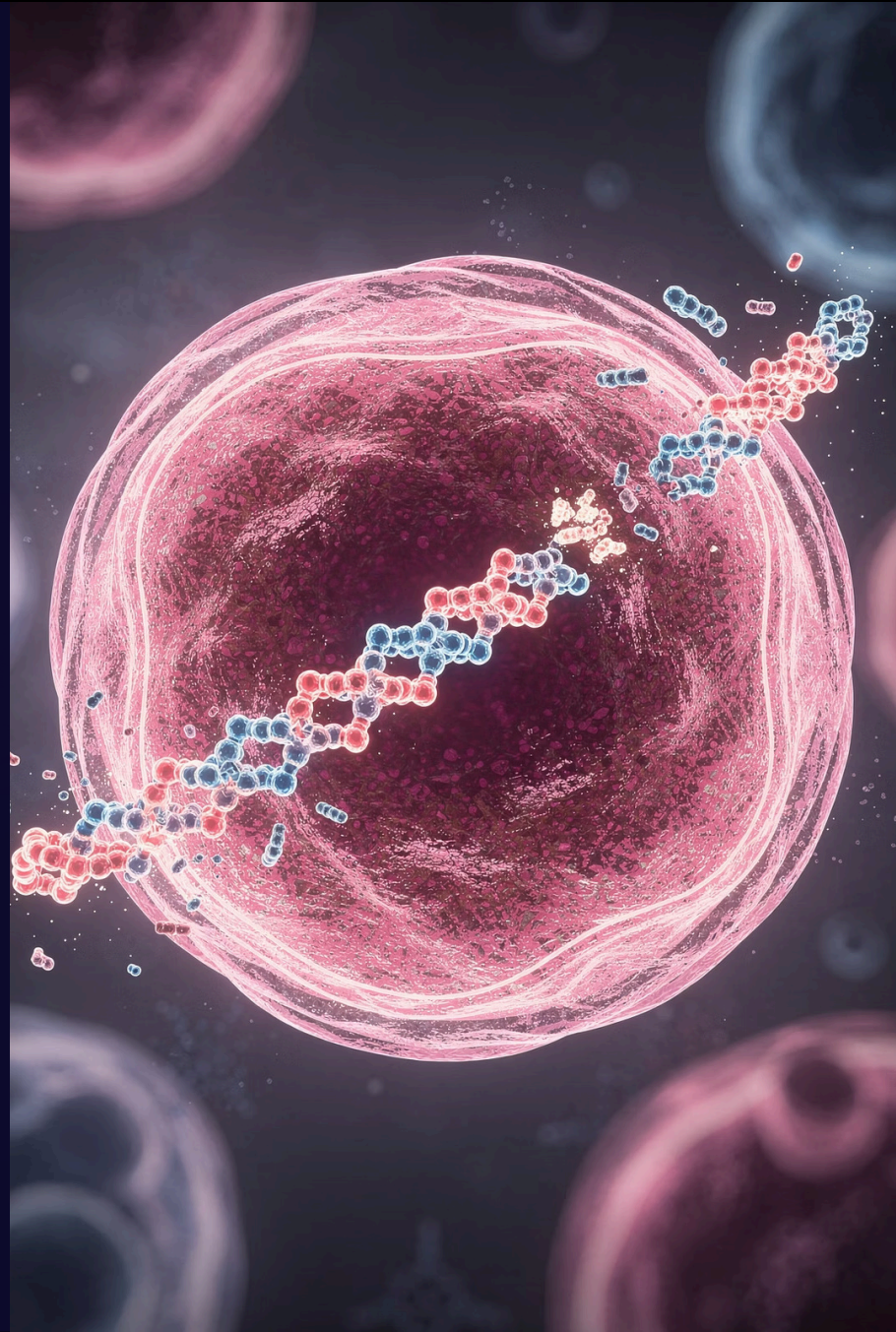
20 karbondan daha uzun zincirli yağ asitleri (VLCFA), mitokondrinin doğrudan yıkamayacağı yapılardır; bu yıkım öncelikli olarak peroksizomlarda başlatılır.

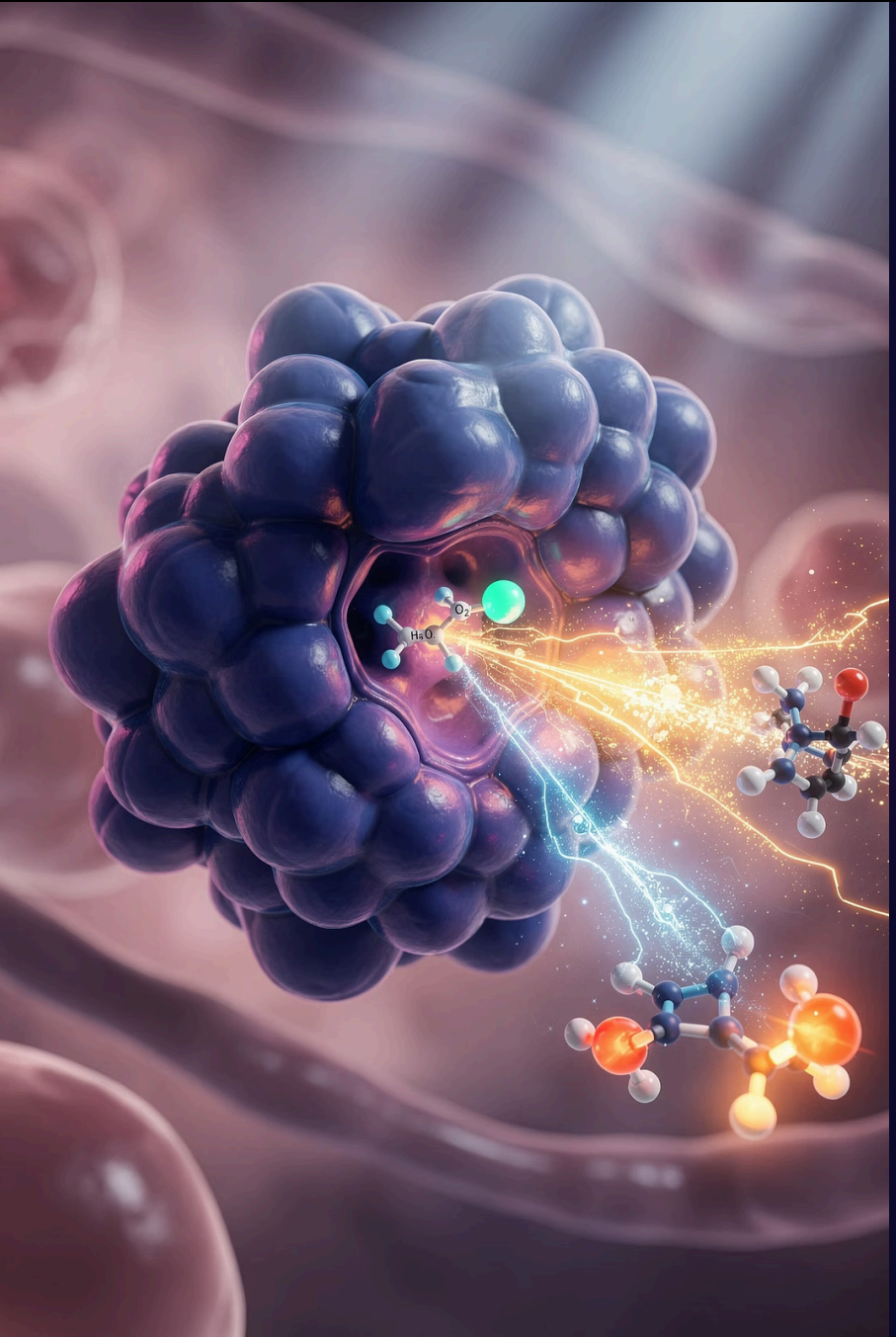
Dönüşüm Ürünleri

VLCFA'lar burada mitokondrinin kullanabileceği orta ve kısa zincirli yağ asitleri ile asetil-CoA'ya dönüştürülür

Enerji Farkı

Mitokondriden farklı olarak bu süreçte ATP üretilmez; açığa çıkan enerji ısıya dönüşür





Peroksizomun İkinci Görevi: H_2O_2 Metabolizması

Peroksizomlar, isimlerini de verdikleri tepkimiyle bir tehlike yaratır ve aynı anda onu bertaraf eder.

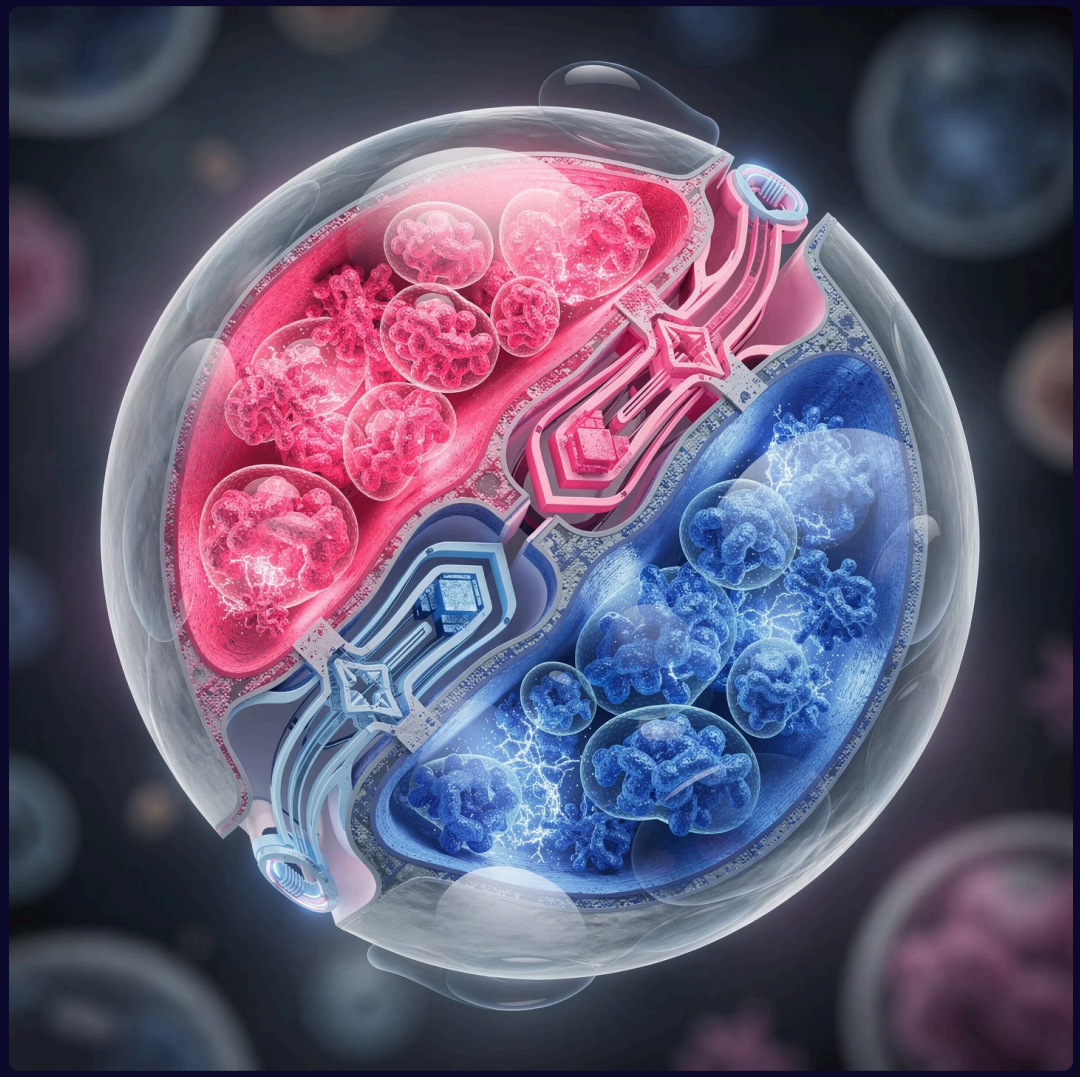
Tehlike Üretimi

İçerdikleri oksidaz enzimleri, amino asitler ve ürik asit gibi substratları oksitlerken toksik **H_2O_2** üretir

Anında Nötralizasyon

Aynı organelde yüksek konsantrasyonda bulunan **katalaz** enzimi, H_2O_2'yi ya alkol/fenol gibi toksik molekülleri oksitleyerek (detoksifikasyon) ya da doğrudan su ve oksijene parçalayarak (nötralizasyon) etkisiz hale getirir

Peroksizomun Çift Kilitli Güvenlik Düzeneği



Tehlikeli bir kimyasal işlemi (oksidasyon) gerçekleştiren ve bu işlemin tehlikeli yan ürününü (H_2O_2) anında etkisiz kılan enzim çiftinin aynı organel içinde konumlandırılmış olması dikkat çekicidir.

> Hem zehir üreten (oksidazlar) hem de o zehri imha eden (katalaz) yapıların aynı çatı altında buluşturulması, son derece verimli ve güvenli bir düzenlemedir. Bu eş zamanlılık tesadüfle açıklanamaz.

Peroksizom Biyogenezi: PEX Genleri ve PTS Sinyalleri

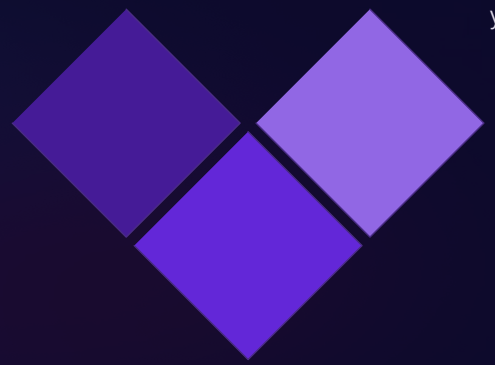
Peroksizomun işlevsel proteinleri olan peroksinler, sitozolde serbest ribozomlarda sentezlenir; ardından organel içine taşınır.

Sitozolik Sentez

Ribozomlarda peroksin proteinleri üretilir.

Zar Taşıma ve Translokasyon

Kompleks peroksizom zarına yönlendirilir ve içe alınır.



PTS Tanıma

Pex5 ve Pex7 PTS1/PTS2 sinyallerini bağlar.

PEX Genleri

~37 farklı peroksin proteini kodlayan **PEX** genleri tarafından yönetilir

PTS1 Sinyali

Taşınacak proteinler C-ucunda **PTS1** adı verilen özel amino asit dizilerini taşır

PTS2 Sinyali

Ya da N-ucunda **PTS2** adı verilen özel amino asit dizilerini taşır

Reseptör Tanıması

Sitozoldeki Pex5 ve Pex7 reseptörleri sırasıyla PTS1 ve PTS2'yi tanıyarak kargo proteinine bağlanır

PTS Sinyali: Lizozomdan Bağımsız İkinci Bir Lojistik Ağı

Kargo-reseptör kompleksi peroksizom zarına taşınır; Pex13/Pex14 kenetlenme kompleksiyle etkileşiminin ardından kargo protein içe transloke edilir.

Paralel ama Bağımsız

PTS sistemi, M6P sistemine paralel ama ondan tamamen bağımsız ve özgün bir yapı oluşturur

Farklı Posta Kodları

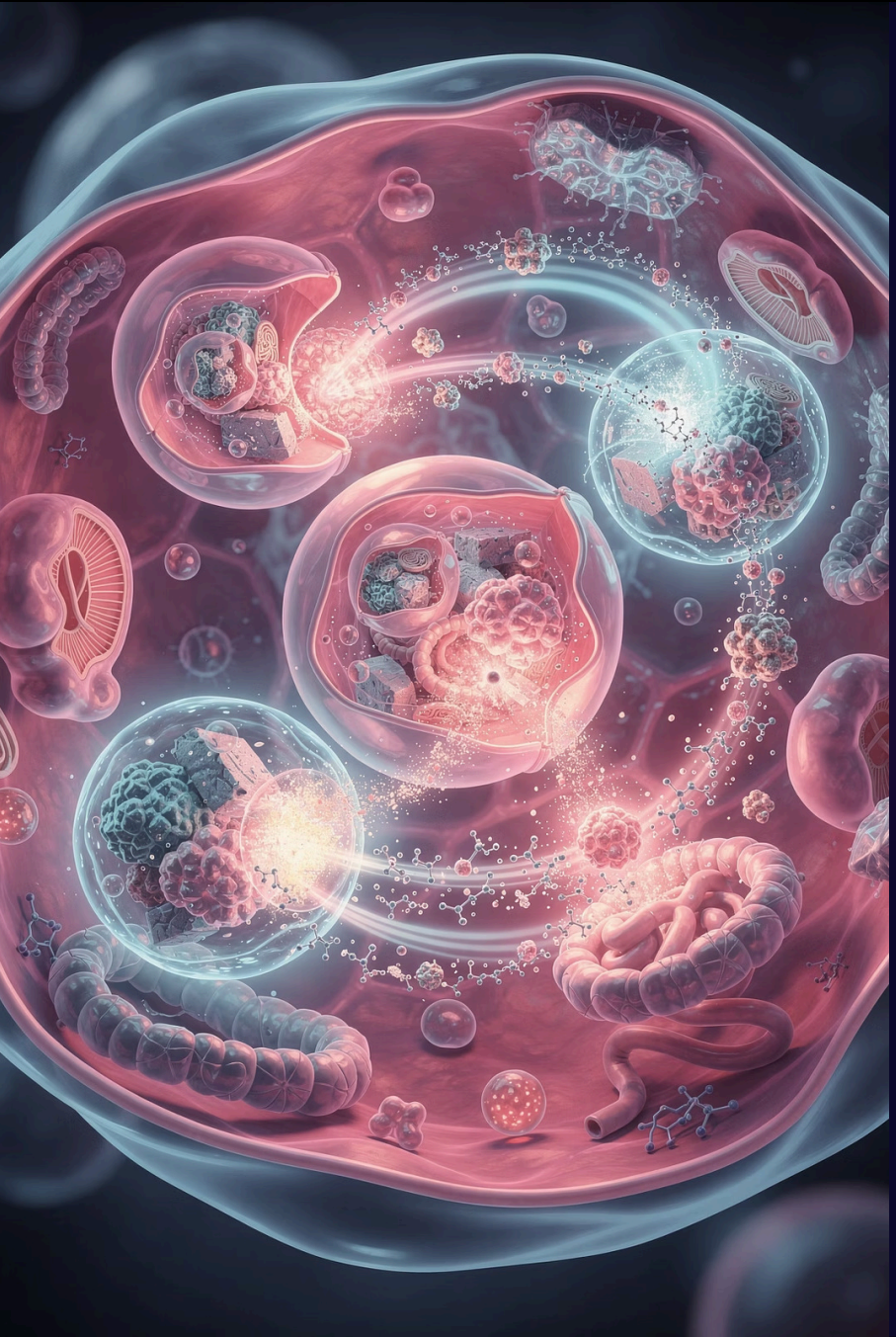
Hücrenin farklı organel setleri için farklı "posta kodları" (PTS – M6P) kullanması, sistemin modüler biçimde organize edildiğini gösterir

Farklı Dağıtım Servisleri

Farklı "dağıtım servisleri" (PEX makineleri – M6P reseptörleri) kullanılması, son derece spesifik bir organizasyona işaret eder

Lizozom ve Peroksizom: Karşılaştırmalı Bakış

Özellik	Lizozom	Peroksizom
Köken	Golgi Aygıtı	ER ve/veya bölünme
Zar	Tek katlı, glikozillenmiş	Tek katlı
Temel enzimler	Asit hidrolazlar	Oksidazlar + Katalaz
İç pH	~4.5–5.0	Nötre yakın
Protein hedeflenmesi	M6P sinyali	PTS1 / PTS2
İlişkili hastalık	Lizozomal depo hastalıkları	Zellweger Sendromu



Otofaji: Tanım ve Önemi

Otofaji (Yun. *autos* = kendi, *phagein* = yemek), hücrenin kendi sitoplazmik bileşenlerini lizozomlar aracılığıyla kontrollü biçimde parçalayıp geri dönüştürdüğü temel bir hücresel süreçtir.

Kalite Kontrolü

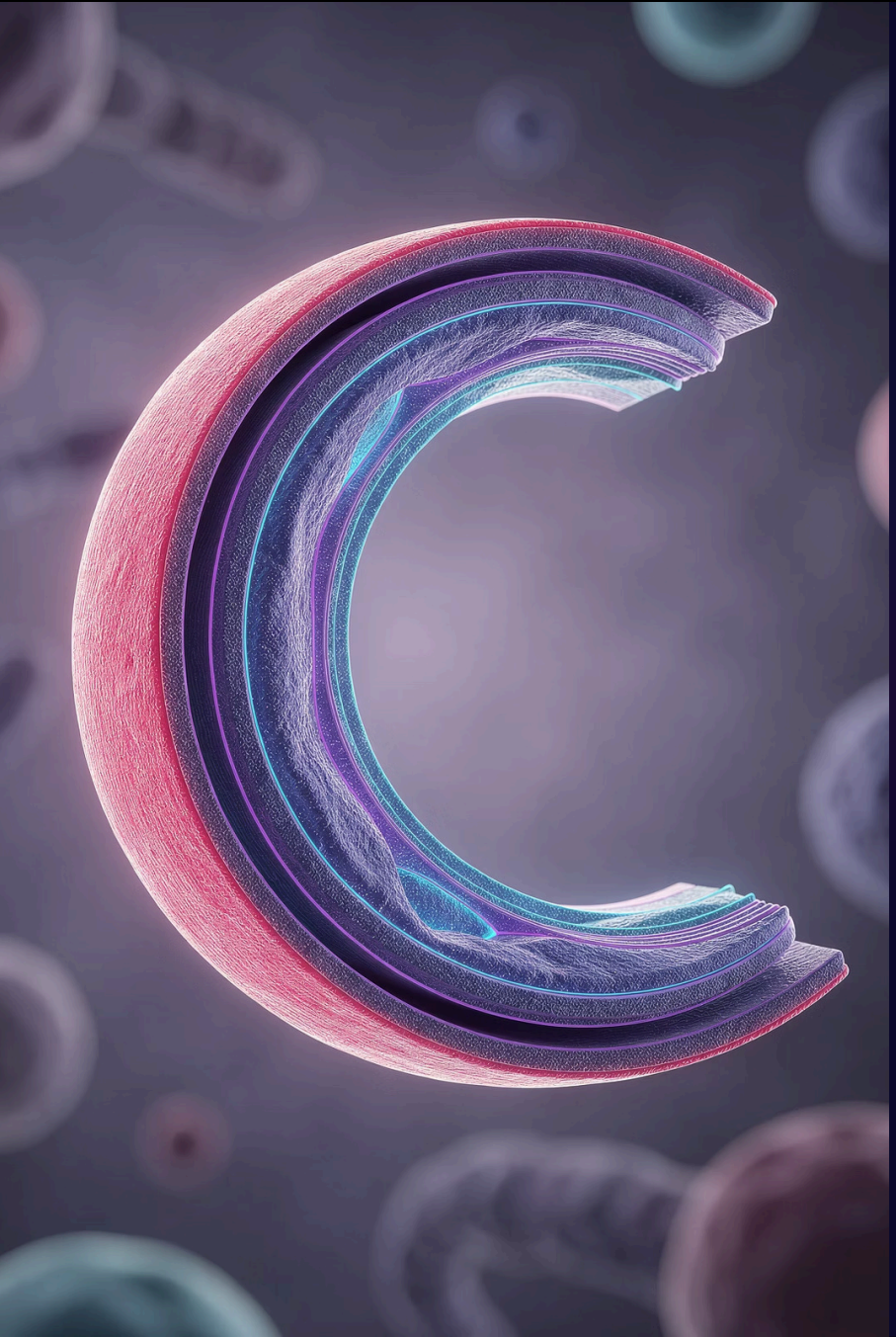
Hasar görmüş bileşenlerin temizlenmesi

Stres Adaptasyonu

Besin yokluğunda enerji ve yapı taşı sağlanması

Homeostaz

Hücresel iç dengenin korunması



Otofaji: Aşama 1 — Başlatma ve Çekirdeklenme

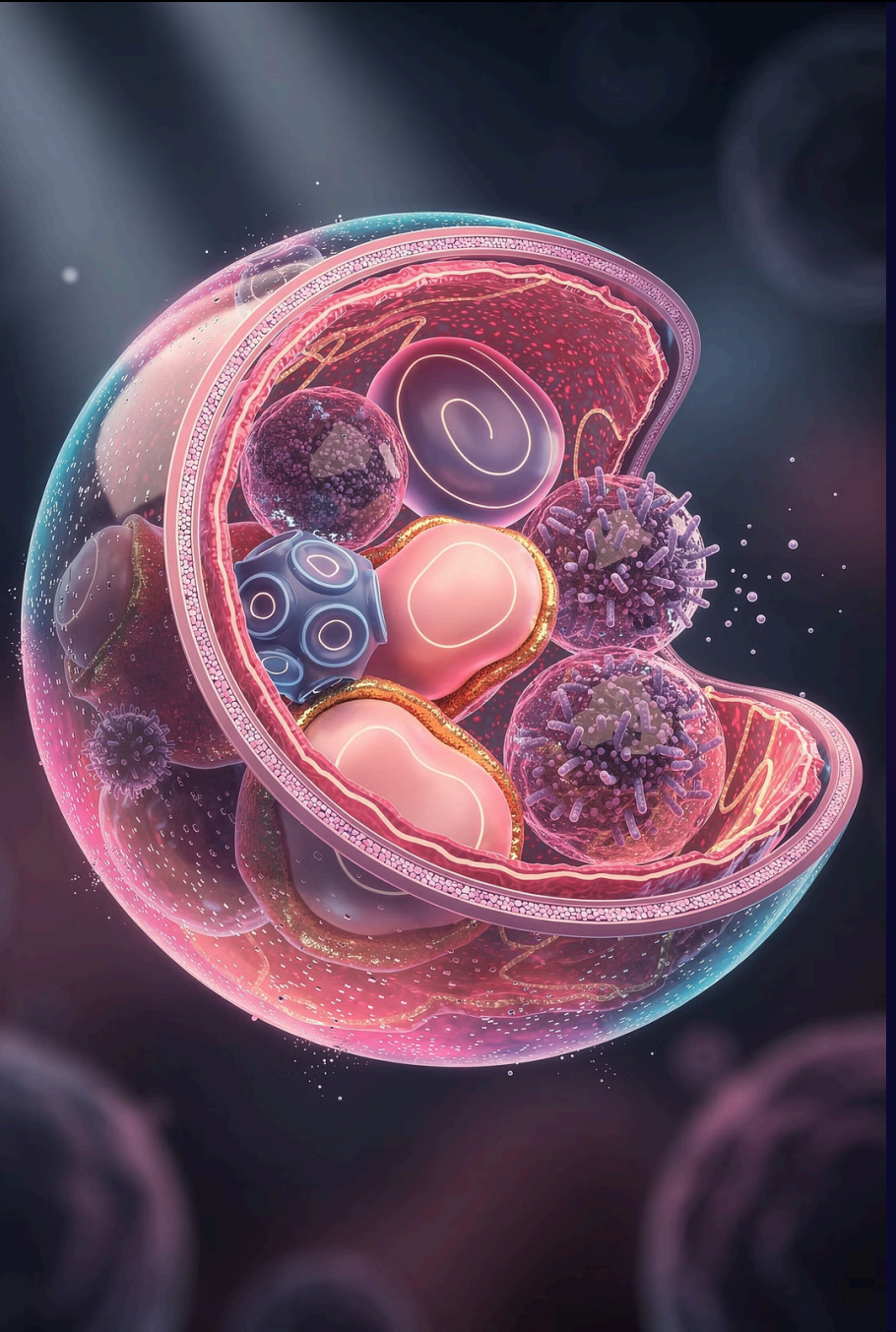
Tetikleyici Sinyaller

Besin azlığı veya hücresel stres sinyalleriyle tetiklenen süreç, **ULK1** ve **Sınıf III-PI3K** komplekslerinin aktivasyonuyla başlar.

Fagofor Oluşumu

Bu aktivasyon, sitoplazmada "fagofor" (izolasyon zarı) adı verilen çift katlı, hilal şeklinde bir zar yapısının oluşumuna zemin hazırlar.

Süreç boyunca **40'tan fazla Atg (Otofaji-ilişkili) geni** tarafından kodlanan proteinler görev alır.



Otofaji: Aşama 2 — Uzama ve Kapanma

İki farklı ubikitin benzeri konjugasyon sistemi devreye girer:

Atg5–Atg12 Sistemi

Fagoforun uzamasını sağlayan birinci konjugasyon sistemi

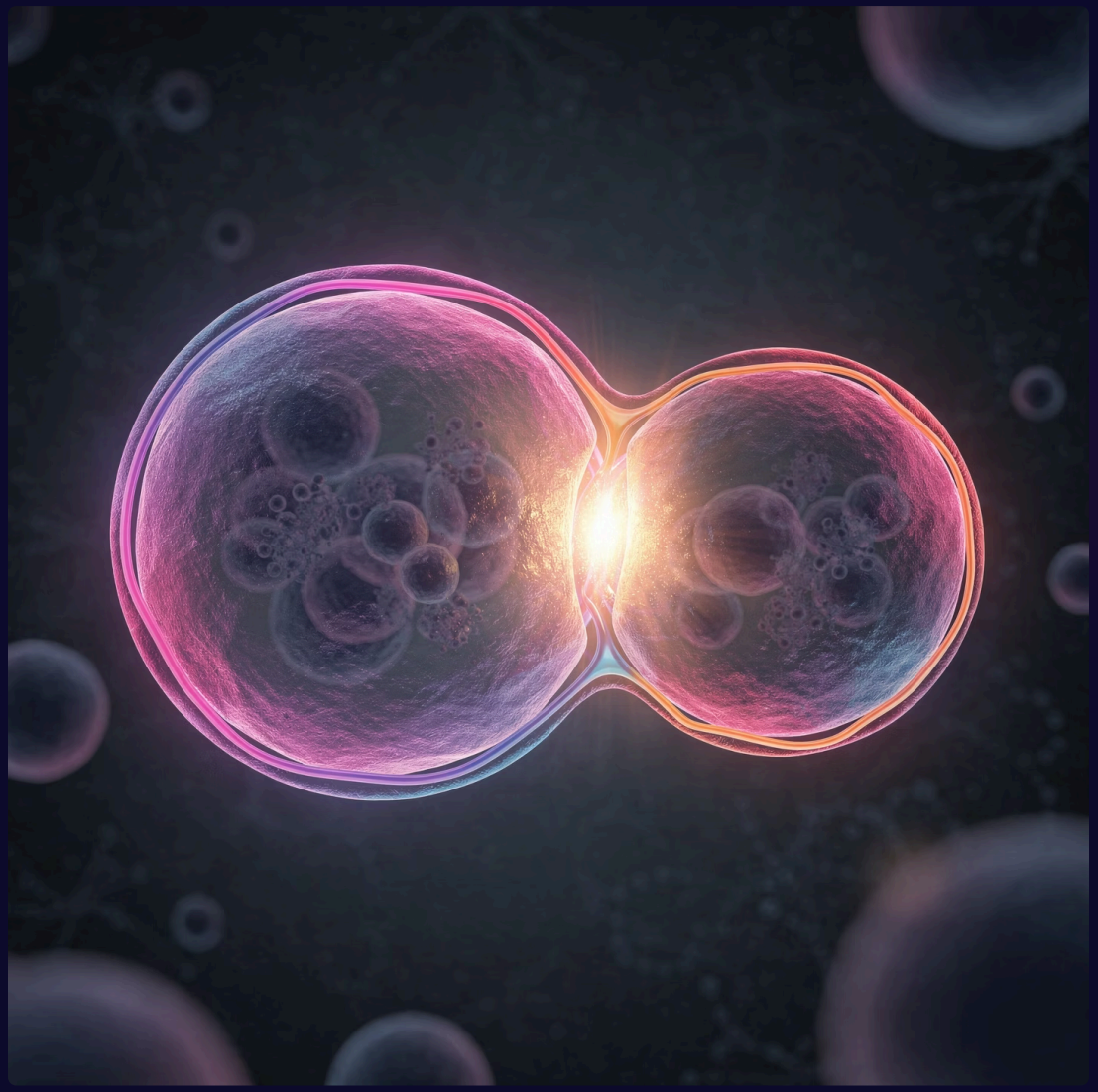
LC3/Atg8 Sistemi

Fagoforun kargo etrafında bükülerek kapanmasını sağlayan ikinci konjugasyon sistemi

Bu sistemler fagoforun uzamasını ve imha edilecek kargo etrafında bükülerek kapanmasını sağlar; böylece kargoyu içinde hapseden çift zarlı **otofagozom** meydana gelir.

Otofaji: Aşama 3 — Olgunlaşma ve Lizozomla Füzyon

Oluşan otofagozom, mikrotübüller boyunca lizozomların bulunduğu bölgeye taşınır.



- **SNARE** ve **HOPS kompleksi** gibi özel proteinlerin aracılık ettiği tanıma ve kenetlenme süreciyle lizozomla birleşir
- Bu birleşme sonucunda hibrit bir sindirim organeli olan **otolizozom** ortaya çıkar

Otofaji: Aşama 4 — Yıkım ve Geri Kazanım

Otolizozomun asidik lümeninde lizozomal hidrolazlar önce otofagozomun iç zarını, ardından kargoyu parçalar.

Parçalanma

Lizozomal hidrolazlar önce otofagozomun iç zarını, ardından kargoyu parçalar

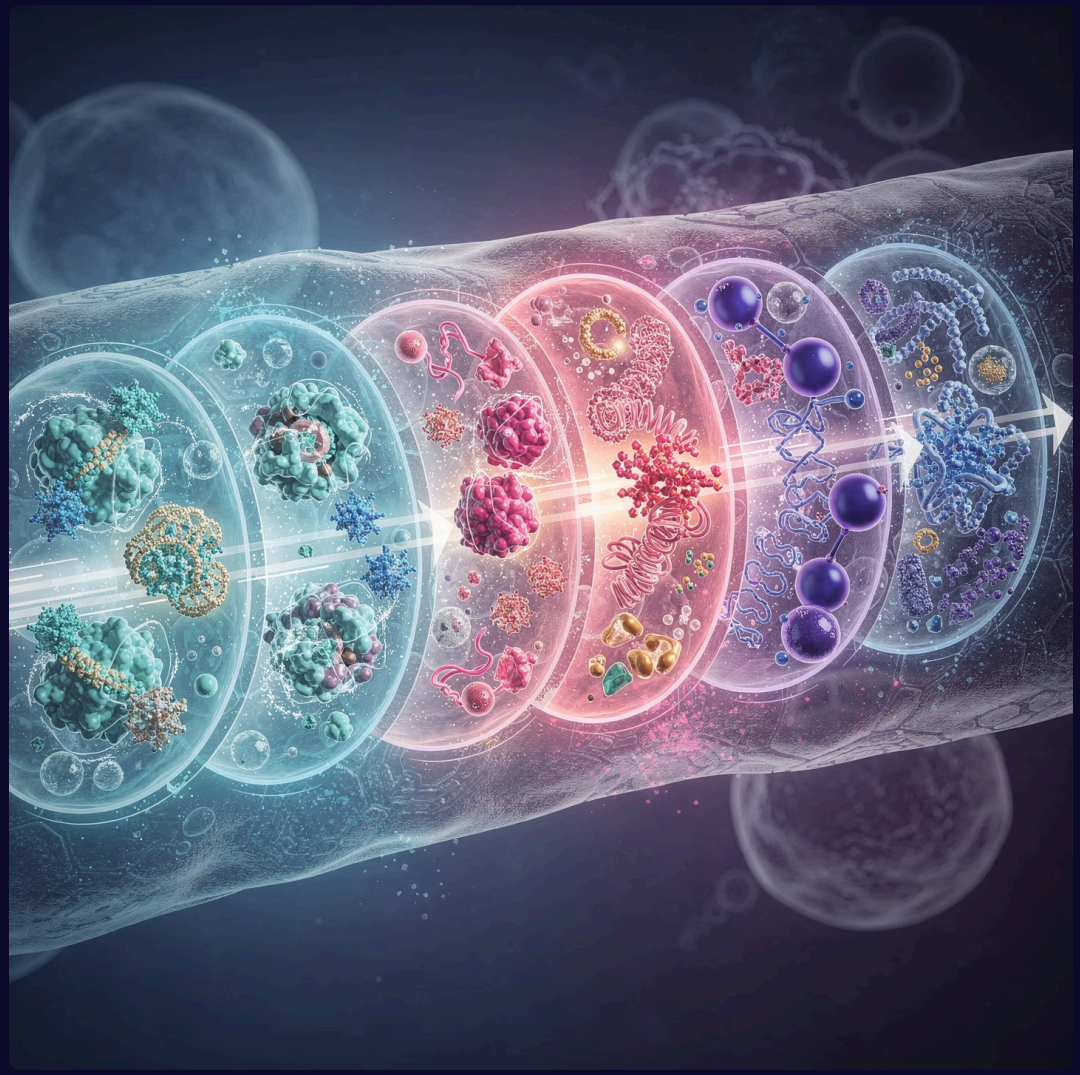
Geri Salınım

Açığa çıkan amino asitler, yağ asitleri, şekerler ve nükleotitler, lizozom zarındaki özel taşıyıcı proteinler (permeazlar) aracılığıyla sitozole geri salınır

Yeniden Kullanım

Bu yapı taşları yeni makromoleküllerin sentezinde veya enerji üretiminde yeniden kullanılır

Otofajinin Sıralı Yapısı Üzerine



Her aşamanın farklı protein setleri tarafından yönetilmesi, sürecin rastgele bir çöküş değil, düzenli bir söküm ve geri dönüşüm operasyonu olduğunu ortaya koyar.

> Cansız ve şuursuz moleküllerin, bu denli adımlı, sıralı ve gayeli bir süreci kendi başlarına kurmaları epistemolojik olarak savunulamaz bir varsayımdır.

Seçici Otofaji: Mitofaji

Otofaji, sitoplazmayı rastgele hedef almaz; belirli kargoları özel olarak tanıyıp hedefe yönelik biçimde imha edecek şekilde kurulmuştur. Buna en iyi örnek **mitofaji**dir.

- Zar potansiyelini kaybetmiş (hasarlı) mitokondri, dış zarında **PINK1** kinazını biriktirir
- Sağlıklı mitokondrida bu protein sürekli parçalanır; hasarlıda stabilize olur
- Biriken PINK1, sitozolde bulunan **Parkin** (E3 ubikitin ligazı) enzimini aktive eder

Mitofaji: İşaretleme ve Toplama

Aktifleşen Parkin, hasarlı mitokondrinin yüzeyindeki proteinleri ubikitin zincirleriyle etiketler; bu etiketler "imha et" sinyali işlevi görür.

Ubikitin Etiketleme

Aktifleşen Parkin, hasarlı mitokondrinin yüzeyindeki proteinleri ubikitin zincirleriyle etiketler

- **p62** ve **NDP52** gibi otofaji reseptör proteinleri, ubikitin etiketlerini tanır
- Etiketlenmiş mitokondri, oluşmakta olan fagoforun zarına bağlanarak otofagozomun içine alınır
- Yalnızca hasarlı olan mitokondri seçilerek imha edilir; sağlıklı olanlar korunur

Mitofajinin Bilgisel Boyutu

Bu mekanizmada işleyen üç aşamalı bir bilgi akışı kurulmuştur:

01

Tespit

Hasarın tespit edilmesi (PINK1'in stabilizasyonu)

02

İşaretleme

Hasarlı nesnenin işaretlenmesi (Parkin ile ubikitinleme)

03

Toplama

İşaretlenmiş nesnenin toplanması (reseptörler aracılığıyla)

> "Hasarlı olma" bilgisi, moleküler bir etikete dönüştürülmekte ve bu etiket imha makinesini harekete geçirmektedir. Bu, bilgiye dayalı bir eylemdir; bilgisiz maddeler böyle bir algoritmayı inşa edemez.

Organeller Arası İletişim: Crosstalk

Son araştırmalar, organellerin izole birimler olmadığını; "membran temas bölgeleri" aracılığıyla doğrudan fiziksel iletişim kuran dinamik bir ağ oluşturduğunu ortaya koymaktadır.

Metabolik İş Bölümü

Peroksizomlarda VLCFA β-oksidasyonundan elde edilen orta/kısa zincirli yağ asitleri, tam oksidasyonu tamamlamak üzere mitokondriye aktarılır

Redoks Ortaklığı

Hem peroksizomlar hem de mitokondriler, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ve temizlenmesinde birlikte rol alarak redoks dengesini ortaklaşa düzenler

Organel Ağının Kırılganlığı: Sistemik Bağımlılık

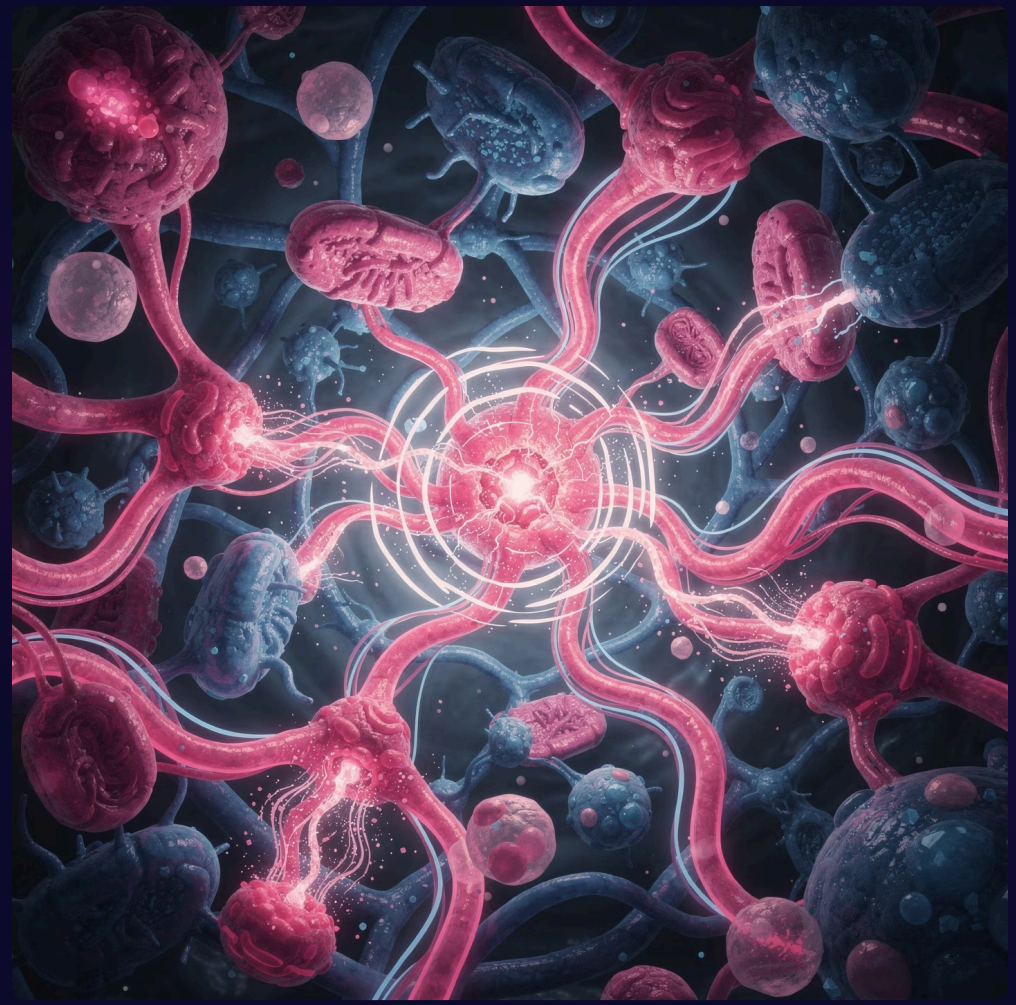
Bir organeldeki aksaklığın diğerini tetiklemesi, bu yapıların birbirine ne kadar bağımlı ve hassas bir dengeyle kurulduğunu gösterir.

Zincirleme Etki

Peroksizomal bir bozukluk, mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu tetikleyebilir

Sistemler Sistemi

Bu durum, hücrenin bir "parçalar koleksiyonu" değil, bütünleşik bir **sistemler sistemi** olduğunu ortaya koyar



Lizozomal Depo Hastalıkları

Bu geri dönüşüm sistemlerinin önemi, en açık biçimde arızalandıklarında ortaya çıkan sonuçlarla anlaşılır.

Lizozomal Depo Hastalıkları (LSD)

Belirli bir lizozomal hidrolazın eksikliğinde sindirilemeyen makromoleküller lizozomlarda birikir; lizozomlar şişer ve hücre işlevleri bozulur

Örnek: Tay-Sachs Hastalığı

Lizozomal depo hastalıklarının en bilinen örneklerinden biri olan Tay-Sachs, bu sistemlerin işlevsizleşmesinin yıkıcı sonuçlarını gözler önüne serer

Nörodejeneratif Hastalıklar ve Otofaji-Lizozom Yolağı

Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalıklarında hatalı katlanmış protein agregatlarının birikimi, otofaji-lizozom yolağındaki yetersizlikle yakından ilişkilendirilmiştir.

Hastalık	Birikim yapan protein
Alzheimer	Aβ ve tau agregatları
Parkinson	α-sinüklein
Huntington	Huntingtin

Yaşlanma ve Lizozomal Aktivitenin Düşüşü

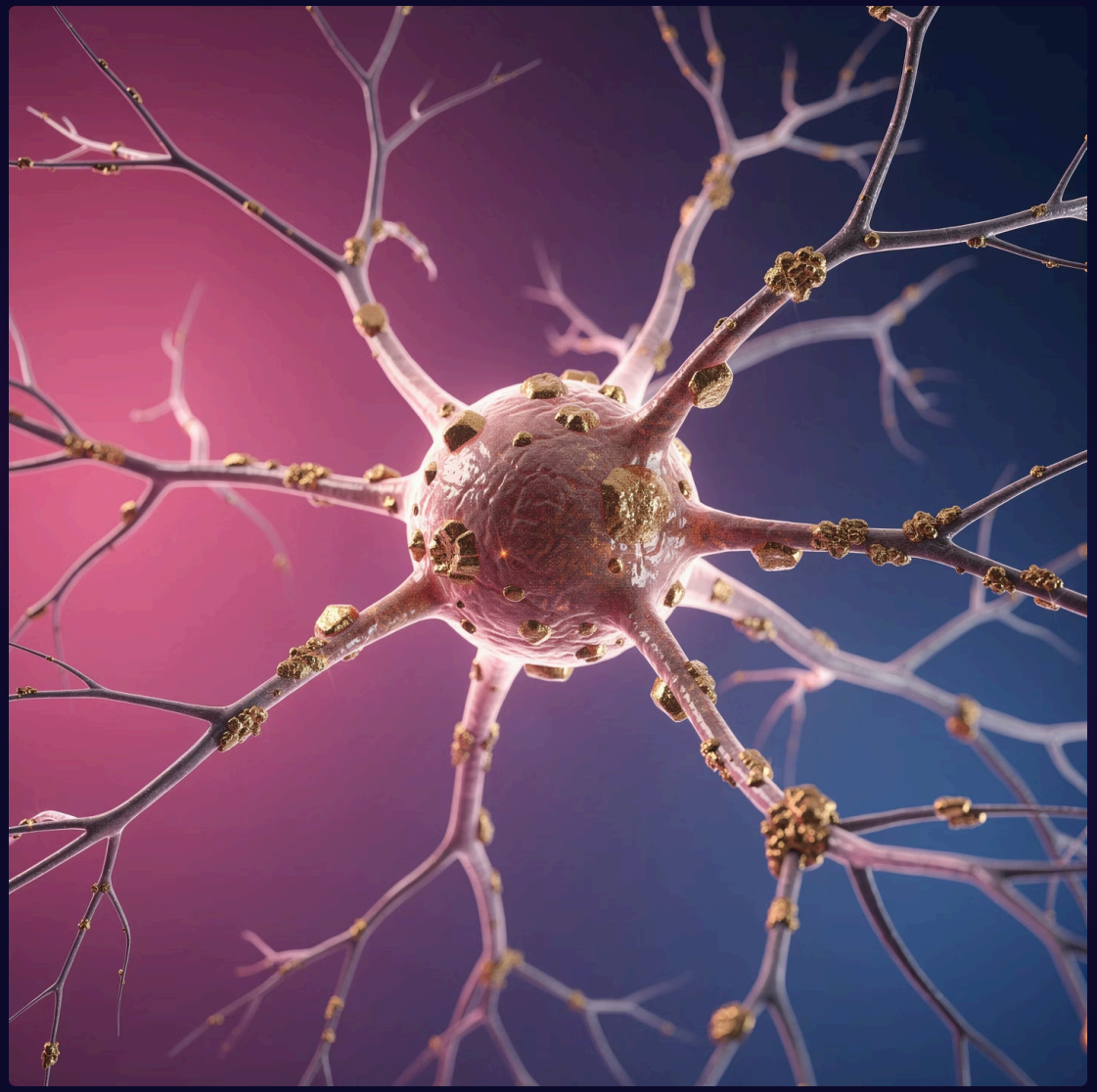
Kümülatif Atık Birikimi

Yaşlanmayla birlikte otofajik ve lizozomal aktivite doğal olarak azalır; bu, uzun ömürlü hücrelerde kümülatif bir atık birikimine yol açar.

"Yaşlılık pigmenti" olarak bilinen **lipofuksin**, sindirilemeyen atıkların birikmesiyle oluşur ve bu işlevsel düşüşün bir göstergesidir.

Nöronlar İçin Zorunluluk

Nöronların on yıllar boyunca sağlıklı kalabilmesi için bu sistemlerin kusursuz işleyişi zorunlu bir ön koşul olarak kurulmuştur.



Hammadde ile Sanat Eseri Arasındaki Uçurum

Bu hücresel sistemlerin hammaddesi olan amino asitler, lipitler, şekerler ve fosfat grupları cansız, şuursuz ve tekil hedeften yoksun moleküllerdir.

Amino Asit

Tek bir amino asit molekülünün "hedefleme" veya "tanıma" gibi bir amacı yoktur

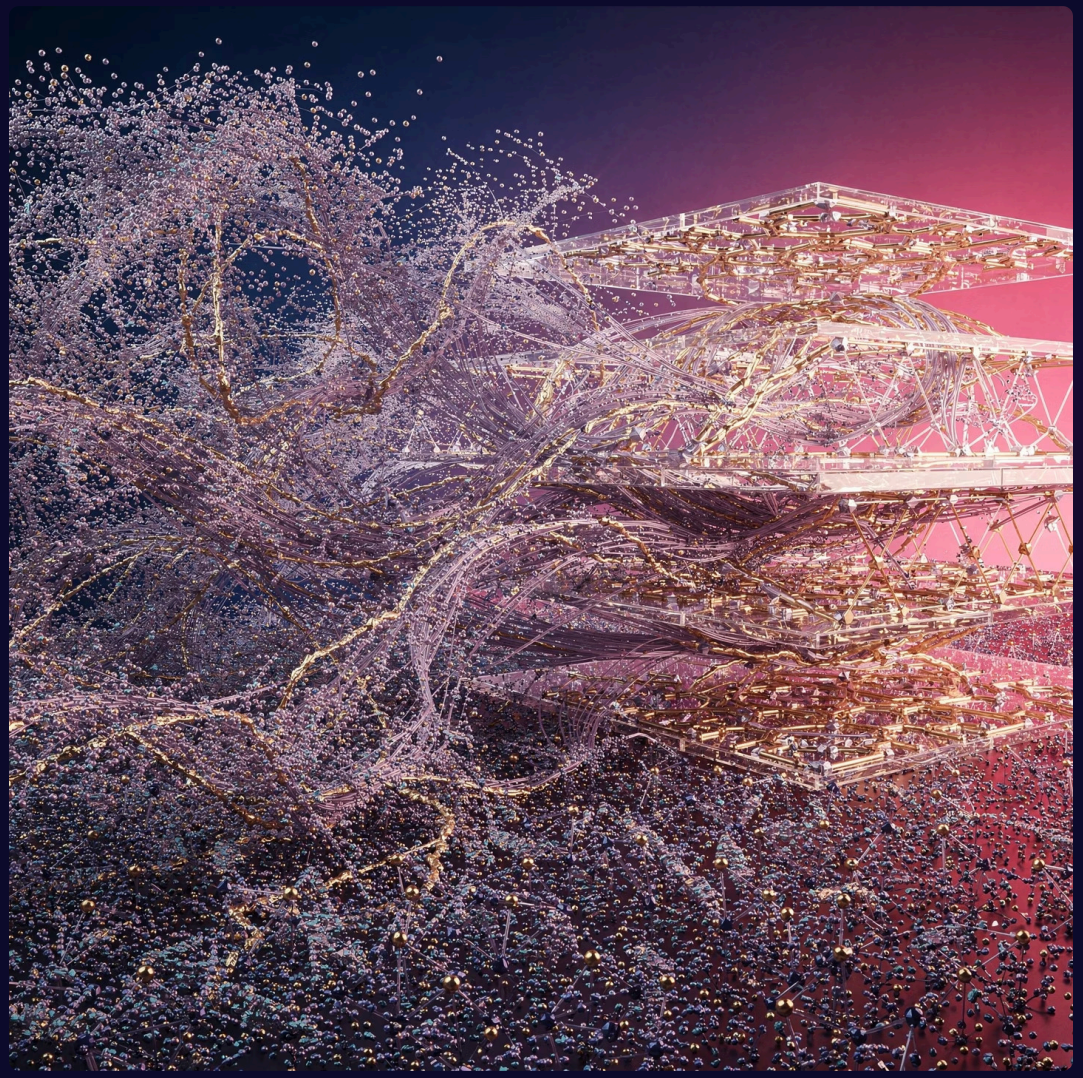
Lipit

Bir lipit molekülü "koruma" planına sahip değildir

Bütünün İşlevi

Ancak bu hammaddelerden, onlarda bulunmayan "sindirme", "geri dönüştürme", "kalite kontrolü" işlevlerine sahip lizozom, peroksizom ve otofaji sistemi inşa edilmiştir

Kolektif İşlev Sorusu



Tekil hammaddelerde bulunmayan kolektif işlevler, yalnızca bu hammaddelerin belirli bir plan ve düzen dahilinde bir araya getirilmesiyle ortaya çıkan bütünün özellikleridir.

> Cansız ve tekil hedefleri olmayan hammaddeler, kendilerinde bulunmayan bir planı takip ederek, belirli bir amaca hizmet eden bu denli karmaşık ve işlevsel bir bütünü nasıl meydana getirmiştir? Bu soru, ilim, irade ve kudret sahibi bir yaratıcı ve tasarımcı olmaksızın yanıt kabul etmez.

"Kimya Kanunları" Açıklar mı?

"Kimya kanunları" veya "fizik kanunları" işleyen bir düzenin tanımıdır; o düzeni kuran, başlatan veya sürdüren bir fail değildir.

"Nasıl" Sorusuna Cevap

Kimya kanunları, M6P'nin M6P reseptörüne hangi elektrostatik kuvvetlerle bağlandığını, yani "nasıl" işlediğini tanımlayabilir

"Neden" Sorusu Yanıtsız Kalır

Ancak bu sistemin "neden" lizozomal hedefleme gibi bir amaca hizmet edecek şekilde kurulduğunu ve bu hassas tanıma mekanizmasının kökenini açıklayamaz

Eksik Nedensellik

"Nasıl" sorusuna cevap verirken "neden" ve "kim tarafından" sorularını göz ardı etmek, eksik bir nedensellik atfıdır

Sentez: Hücrenin İktisat Sanatı

Bu derste incelenen sistemler, üç temel özelliğin bütünleşik biçimde kurulduğunu göstermektedir:

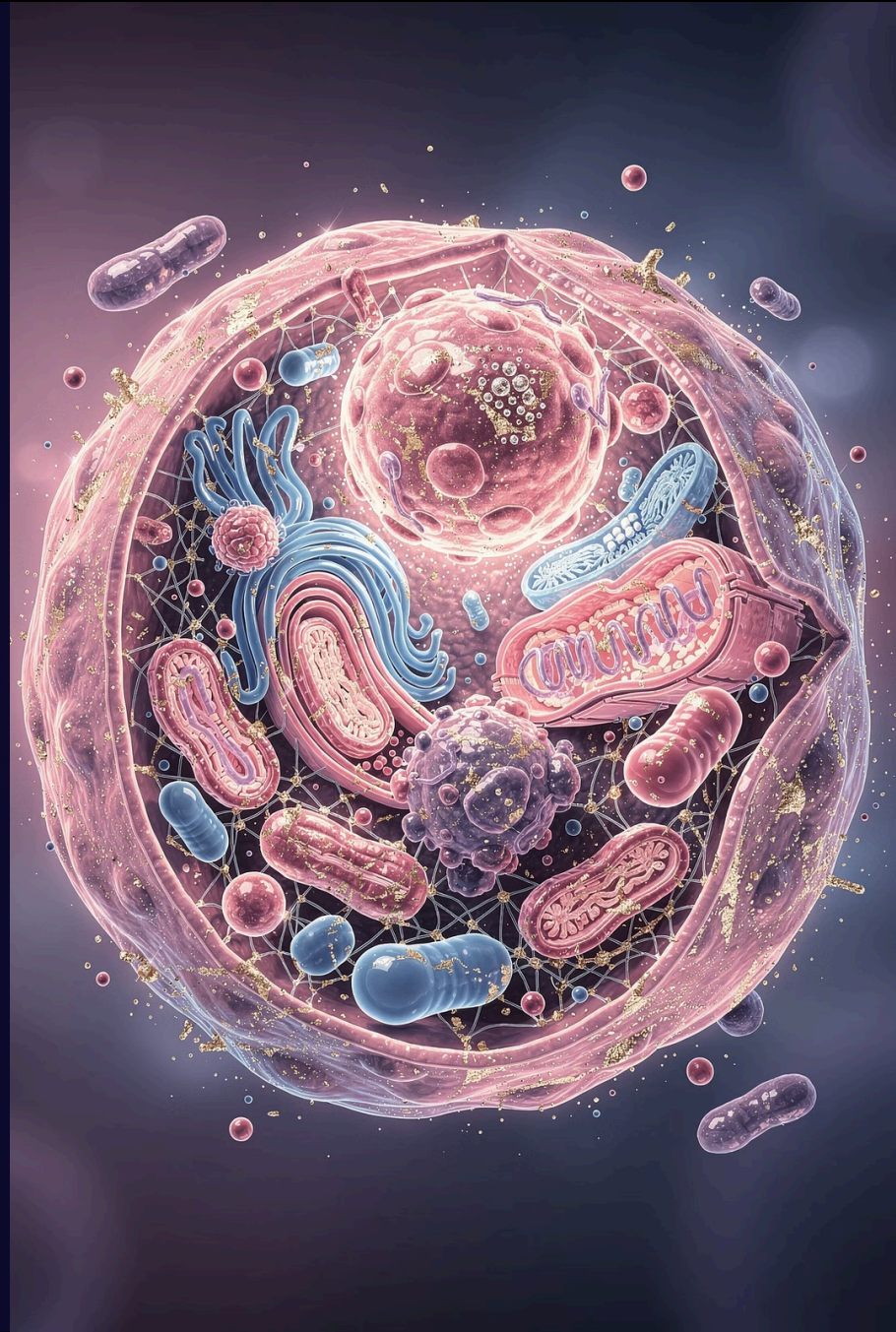
Nizam

M6P ve PTS posta kodları, otofajinin adımlı Atg protein organizasyonu, organeller arası metabolik iş bölümü

Gaye

İsrafı önleyen geri dönüşüm, toksik maddelerin nötralizasyonu, hasarlı bileşenlerin seçici imhası

Sanat

Glikokaliks kalkanı, çift kilitli peroksizom düzeneği, PINK1–Parkin–reseptör algoritması

> Basit hammaddelerden bu denli nizamlı, gayeli ve sanatlı yapıların ortaya çıkması, ilim, irade ve kudret sahibi bir Yaratıcı'nın varlığına işaret eden en güçlü deliller arasında yer almaktadır.